

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-506989

(P2015-506989A)

(43) 公表日 平成27年3月5日(2015.3.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/4184 (2006.01)	A 61 K 31/4184	4 C 076
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 086
A61P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	
A61K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	
A61K 47/34 (2006.01)	A 61 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-556835 (P2014-556835)	(71) 出願人	509085984 イーグル・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 07677 ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, スイート 315, タイス ブールバード 50
(86) (22) 出願日	平成25年2月14日 (2013.2.14)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月10日 (2014.10.10)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/026187	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 国際公開番号	W02013/123227	(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫
(87) 国際公開日	平成25年8月22日 (2013.8.22)		
(31) 優先権主張番号	61/598,729		
(32) 優先日	平成24年2月14日 (2012.2.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ベンダムスチン製剤

(57) 【要約】

長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物を開示する。組成物は、ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、PEG及びPGの混合物；ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、pH約6.0から約11のポリエチレングリコールを得るために十分な量の有機又は無機化合物；並びに場合により抗酸化剤を含有する、医薬として許容できる流体とを含むことができる。ベンダムスチン含有組成物は、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後で、波長223nmの高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により測定される正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて合計で約5%未満のエステルを有する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- a) ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、
- b) i) ポリエチレンギリコール及びプロピレンギリコールの混合物；
ii) ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレンギリコールについてpHを約6.0から約11にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物；並びに
iii) 安定化量の抗酸化剤；

を含む、医薬として許容できる流体と、

を含む、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物であって、

10

約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により波長223nmで測定された正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のポリエチレンギリコールエステル及びプロピレンギリコールエステルを有する、前記ベンダムスチン含有組成物。

【請求項 2】

有機化合物又は無機化合物の量が、ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレンギリコールについてpHを約6.5から約8にするのに十分な量で提供される、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

20

【請求項 3】

医薬として許容できる流体が、水酸化物塩及びリン酸塩からなる群から選択される無機化合物を含む、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 4】

無機化合物が水酸化ナトリウムである、請求項3に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 5】

医薬として許容できる流体が、カルボン酸化合物、窒素化合物、カーボネート、及びそれらの塩からなる群から選択される有機化合物を含む、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

30

【請求項 6】

有機化合物が、酢酸ナトリウム又はジエタノールアミンである、請求項5に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 7】

ベンダムスチンの濃度が、約20mg/mLから約60mg/mLである、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 8】

ベンダムスチンの濃度が、約25mg/mLから約50mg/mLである、請求項7に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 9】

ベンダムスチンの濃度が、約25mg/mLである、請求項8に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

40

【請求項 10】

医薬として許容できる流体が、ポリエチレンギリコールを約90%、及びプロピレンギリコールを約10%含む、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 11】

医薬として許容できる流体が、ポリエチレンギリコールを約85%、及びプロピレンギリコールを約15%含む、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 12】

50

抗酸化剤が、チオグリセロール、モノチオグリセロール、リポ酸、没食子酸プロピル、メチオニン、システイン、メタ重亜硫酸塩、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、フェノール含有芳香族及び脂肪族化合物、並びにジヒドロリポ酸からなる群から選択される、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項13】

抗酸化剤がチオグリセロール又はモノチオグリセロールである、請求項12に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項14】

抗酸化剤の安定化量が、約2.5mg/mLから約35mg/mLである、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

10

【請求項15】

抗酸化剤の安定化量が、約5mg/mLから約20mg/mLである、請求項14に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項16】

抗酸化剤の安定化量が、約5mg/mLである、請求項15に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項17】

無機化合物の濃度が、約0.0005モル濃度から約0.04モル濃度である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

20

【請求項18】

無機化合物の濃度が、約0.01モル濃度である、請求項17に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項19】

有機化合物の濃度が、約0.005Mから約0.1Mである、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項20】

有機化合物の濃度が、約0.01Mである、請求項19に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項21】

ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定したポリエチレングリコールのpHが、約6.5又は約8である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

30

【請求項22】

ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物のpHが、約3.3から約4である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項23】

ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物のpHが、約3.5である、請求項22に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

40

【請求項24】

ポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルの合計量が、約3%未満である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項25】

ポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルの合計量が、約2.4%未満である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項26】

ポリエチレングリコールエステルの個別の量が、約0.2%未満であり、プロピレングリコールエステルの個別の量が、約1.5%未満である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

50

【請求項 27】

ポリエチレングリコールエステルの合計量が、約2%未満である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 28】

プロピレングリコールエステルの合計量が、約3%未満である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 29】

前記長期保存が、少なくとも約2年である、請求項1に記載の長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物。

【請求項 30】

a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、
b)i)ポリエチレングリコール90%及びプロピレングリコール10%;
ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5からにするのに十分な量の、水酸化ナトリウム;並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール;
を含む、医薬として許容できる流体と、
を含む、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物であって、

約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により波長223nmで測定された正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルを有する、前記ベンダムスチン含有組成物。

【請求項 31】

a)約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、
b)i)ポリエチレングリコール90%及びプロピレングリコール10%;
ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5にするのに十分な量の酢酸ナトリウム;並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール;
を含む、医薬として許容できる流体と、
を含む、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物であって、

約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により波長223nmで測定された正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルを有する、前記ベンダムスチン含有組成物。

【請求項 32】

長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物であって、
a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、
b)i)ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールの混合物;

ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物;並びに

iii)安定化量の抗酸化剤;
を含む、医薬として許容できる流体と、
を含み、

約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により波長223nmで測定された正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルを有する、前記ベンダムスチン含有組成物。

【請求項 33】

哺乳類における癌を処置する方法であって、請求項1に記載の長期保存において安定な

10

20

30

40

50

ベンダムスチン含有組成物の有効量を、それを必要とする哺乳類に投与するステップを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

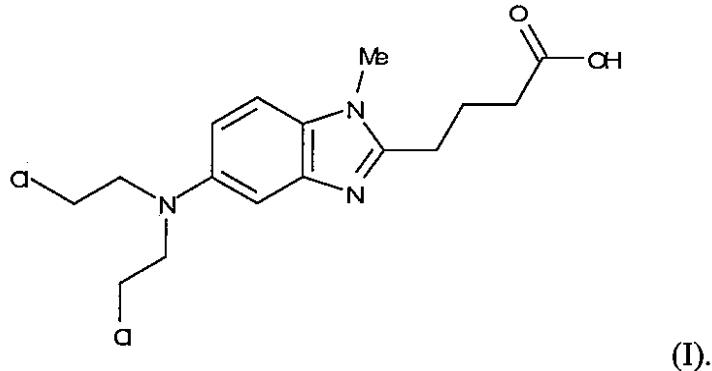
本特許出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下に、2012年2月14日に出願された、「ベンダムスチン製剤」と題した米国仮特許出願第61/598,729号に対する優先権を主張し、その内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ベンダムスチンの遊離塩基は、以下の構造式(I)により表される。

【化1】



10

20

【0003】

ベンダムスチンは、白血病、ホジキン病及び多発性骨髄腫を含むいくつかの癌の処置に使用される。ベンダムスチンは、Treanda(商標)という商品の活性成分であり、再溶解を要する凍結乾燥粉末である。

【0004】

凍結乾燥した生成物を再溶解すると、ベンダムスチンは、急速な分解を呈する。ベンダムスチンは、きわめて不安定な脂肪族の塩素原子が存在するため、付加脱離プロセスではなく直接置換によって加水分解される。ベンダムスチンの主な分解物の一部は、HP1(加水分解生成物1)として知られているモノヒドロキシ化合物及びHP2(加水分解生成物2)のジヒドロキシ化合物である。モノヒドロキシ化合物は、相対保持時間(RRT)0.6に主な不純物として現れ、ジヒドロキシ化合物は、RRT0.27に主な不純物として現れる。微小ピークはRRT1.2に現れるが、現在不明である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

水中におけるベンダムスチンの安定性は数時間で測定され、よって液体形態での長期保存に適していない。凍結乾燥物(Iyophile)は、良好な化学的安定性を保有する。しかし、凍結乾燥物の再溶解は、臨床的に不便であり、15~30分かかるため化学的な不安定性に繋がる。向上した安定性を有し、すぐに使用できる(RTU)ベンダムスチン製剤が必要である。

40

【課題を解決するための手段】

【0006】

低い分子量のPEGを含有する非経口製剤の一部では、バッチ間の長期製品安定性に著しいばらつきがある。この許容できない性質の少なくとも一部、及びおそらくそのすべては、PEGが製剤に含まれている点に起因することがわかっている。そのような製剤において、典型的にはベンダムスチンのPEGエステルの形態で観察される分解の量が、製剤の期待される保存可能期間に負の影響を及ぼす。バッチ間安定性の再現性により、製品の安定し

50

た効力が保証され、未完成の製品を回収し、廃棄する必要性は低下する。

【0007】

低い分子量のポリエチレングリコール(PEG)、例えば200から600の分子量を有する液体PEG、最も一般的にはPEG400は、数十年間にわたり医薬製剤に含まれてきた。これらは、多数の供給業者から世界中で入手できる。供給業者、保存条件、取扱い条件などにより、賦形剤の安定性に著しいばらつきが生じることがわかっている。ある時には、供給業者から受け取ったPEGを含むバッチは、期待される性能仕様を有しており、ある時にはそうではない。これは、一部の状況では、ある供給業者のPEGを用いて作られる最初のバッチが性能要件を満たす場合にさえ発生する。液体製剤において、一部のPEGによる効果の有害性を予防又は相殺することは、当業界における前進となるであろう。本発明は、この必要性に対処する。

10

【0008】

本発明の一部の態様において、液体ベンダムスチン含有組成物は、a)プロピレングリコール及びポリエチレングリコールの混合物を含有する医薬として許容できる流体、b)ポリエチレングリコールに関する米国薬局方(USP)公定モノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.0から約11にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物、並びにc)安定化量(stabilizing amount)の抗酸化剤を含む。本組成物に含まれるHCl塩に基づいて計算したベンダムスチンの量は、好ましくは、約20mg/mLから約60mg/mLである。さらなる本発明の態様は、ベンダムスチン含有組成物及び同組成物を含有するキットを使用して処置する方法を含む。

20

【0009】

本発明の液体組成物の利点の1つは、長期安定性を実質的に改善したことである。組成物に含まれるPEGに起因する、安定性についてのバッチ間のばらつきは克服された。例えば、本発明のベンダムスチン組成物は、約5℃から約25℃の温度で少なくとも約15ヶ月後でも実質的に不純物を含まない。本発明の製剤は、有利なことに、すぐに使用できる又はすぐに希釈できる。治療が望まれている場合に凍結乾燥粉末の再溶解は必要とされない。

【0010】

図1～8は、実施例1～7に対応するデータ表である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

30

【図1】比較例1に対応するデータ表1である。

【図2】実施例2に対応するデータ表2である。

【図3】実施例3に対応するデータ表3である。

【図4A】実施例4に対応するデータ表4Aである。

【図4B】実施例4に対応するデータ表4Bである。

【図5A】実施例5に対応するデータ表5Aである。

【図5B】実施例5に対応するデータ表5Bである。

【図6】実施例6に対応するデータ表6である。

【図7】実施例6に対応するデータ表7である。

【図8】実施例7に対応するデータ表8である。

40

【発明を実施するための形態】

【0012】

特に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術及び科学用語は、本発明が属する業界の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。万が一本明細書の用語に対して複数の定義がある場合には、特に定めのない限り、この項における定義が優先される。

【0013】

本明細書で使用されているRRTは、対象のピークの保持時間を主ピークの保持時間で割ることにより計算される。RRT<1のピークは、いずれも主ピークの前に溶出し、RRT>1のピークは、いずれも主ピークの後で溶出する。

50

【0014】

本発明の目的に関して、「実質的に不純物を含まない」は、約5から約25の温度で、約15ヶ月後に、波長223nmにて高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により測定された正規化ピーク面積応答(peak area response)(「PAR」)に基づいて計算したポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルの合計量が約5%未満である、ベンダムスチン含有組成物を含むと理解されるものとする。組成物又は製剤に存在するベンダムスチン(又はその塩)の最初の量に基づいて、不純物の量がさらに計算される。一実施形態において、例えばPEGベンダムスチンエステル及びそのPGエステルからわかるように、ベンダムスチンの分解から生じる本発明の組成物における不純物の合計量は、約5から約25の温度で少なくとも約2年を経た後に、波長223nmにてHPLCにより測定されたPARに基づいて、約3%未満、より好ましくは約2.4%未満である。

10

【0015】

本発明の目的に関して、医薬として許容できる流体は、医薬的用途に適した流体である。

【0016】

好ましくは、本発明の組成物において、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月を経た後に、波長223nmにてHPLCにより測定されたPARに基づいて、ポリエチレングリコールエステルの個別の量は0.2%を超えず、プロピレングリコールエステルの個別の量は1.5%を超えない。好ましくは、ポリエチレングリコールエステルの合計量は、約2%未満である。好ましくは、プロピレングリコールエステルの合計量は、約3%未満である。一部の態様において、本発明の組成物が長期保存安定性を示す期間は、本明細書に記載されている条件で保存された場合、少なくとも約18ヶ月、好ましくは少なくとも約2年である。

20

【0017】

本発明の一態様に従って、

- a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、
 - b) i)PEG及びPGの混合物；
 - ii)ポリエチレングリコールに関するUSP公定モノグラフを使用して測定した場合にポリエチレングリコールについて見かけのpHを約6.0から約11にするのに十分な量の有機化合物若しくは無機化合物、又はそれらの混合物；並びに
 - iii)安定化量の抗酸化剤；
- を含む、医薬として許容できる流体と、
を含む、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物が提供される。

30

【0018】

本発明の組成物における不純物の合計は、組成物におけるベンダムスチンの分解から生じ、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月経た後に波長223nmにてHPLCにより測定されたPARに基づいて、約5%未満であり、ひいては、少なくとも同等の期間又はそれ以上の長期安定性を有する。好ましくは、ベンダムスチン含有組成物は、少なくとも約2年にわたる長期保存安定性を、特に低い(冷蔵)温度で保存された場合に、示す。

【0019】

本発明の一部の態様において、ベンダムスチンは、好ましくはHCl塩として製剤に存在する。

40

【0020】

本発明の一部の態様において、本発明の組成物におけるHCl塩に基づいて計算されたベンダムスチンの濃度は、約10mg/mLから約100mg/mL、好ましくは20mg/mLから約60mg/mLである。好ましくは、本発明の組成物におけるベンダムスチンの濃度は約25mg/mLから約50mg/mLであり、より好ましくは約30mg/mLから約50mg/mLである。その範囲内の有用なあらゆる濃度、すなわち10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、.100を含有する組成物が意図されることが理解されるであろう。他の実施形態において、組成物におけるベンダムスチンの濃度は、約25mg/mLである。別の態様において、ベンダムスチンの量はこれらの範囲外であるが、その量は、一般的に有効量とみなされる投与量の単回又は複数回投与に

50

十分な量であろう。

【0021】

本発明のいくつかの実施形態において、医薬として許容できる流体は、非水性であり、ベンダムスチン又はその塩に対する溶媒であってよいが、必ずしもそれに限られない。この態様の範囲内において、医薬として許容できる流体は、プロピレングリコール(PG)及びポリエチレングリコール(PEG)の混合物である。例えば、医薬として許容できる流体は、PEG約50%及びPG約50%を含み得る。或いは、医薬として許容できる流体は、PEG約95%及びPG約5%を含む。PEG及びPGの量も、その範囲内で変化する、すなわち、医薬として許容できる流体におけるPEG:PGの比は、約95:5から約50:50の範囲となり得る。PEG約75%及びPG約25%、並びに好ましくはPEG80%及びPG20%を含有する医薬として許容できる流体は、この範囲内である。別の実施形態において、医薬として許容できる流体は、PEG約85%及びPG約15%を含み得るが、別の好ましい医薬として許容できる流体は、PEG約90%及びPG約10%を含む。PEGの分子量は、医薬として許容できる分子量の範囲内であるが、本発明の多くの態様において、PEG400が好ましい。

10

【0022】

ポリエチレングリコールに関するUSP公定モノグラフ(USP35-NF30参照、その内容は参考により本明細書に組み込まれる)に従って、PEGのpHは以下のように測定される:PEG 5gを無炭酸水100mlに溶解し、飽和KCl溶液0.3mlを加える。次いでpHを測定する。この値は、見かけのpHと呼ばれることがある。pH約6.0から約11に到達させるために、様々な量の有機又は無機化合物をPEGに加えてよい。好ましくは、PEGのpHは、約6.0から約11である。より好ましくは、PEGのpHは、約6.5から約8である。他の好ましい態様において、pHは約8である。

20

【0023】

PEGのpHは、最終的なベンダムスチンHCl製剤のpHと同じではない。好ましくは、最終的なベンダムスチン含有製剤のpHは、約3.3から約4である。より好ましくは、最終的なベンダムスチン含有製剤のpHは、約3.5である。最終的なベンダムスチン含有製剤のpHは、ポリエチレングリコールに関するUSP公定モノグラフに従って測定される。好ましくは、最終的なベンダムスチン含有製剤を5gずつ無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加える。次いでpHを測定し、必要に応じて好ましい範囲に調整する。

30

【0024】

あらゆる理論又は仮説によって束縛される意図を伴わずに、ポリエチレングリコールの品質は、バッチ間により、製造者間により、製品寿命にわたって、及び取扱いの結果として変化し得る。そのような品質変化のため、多量のポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを含有する製剤はPEG及びPGエステルの形成が多くなるので再現性のある長期保存において安定なベンダムスチン含有製剤を作製することが困難となる。再現可能な製剤を得るために、PEGを、有機又は無機化合物で処理して、望ましいUSPの見かけのpHを達成する。この処理により、再現性のある長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物が得られ、実質的にPEG又はPGエステル形成を伴わない。

【0025】

本発明のいくつかの好ましい態様によるベンダムスチン含有組成物は、安定化量の抗酸化剤を含む。本発明の目的に関して、「安定化量」は、本明細書に記載されている組成物におけるベンダムスチンの安定性を増加、又は向上させる量を含むと理解されるものとする。本明細書に記載されている1つ以上の抗酸化剤が存在すると、結果として、本組成物の長期安定性に少なくともある程度寄与する。この指針の範囲内において、本組成物における適切な抗酸化剤濃度は、約2.5mg/mLから約35mg/mL、及び好ましくは約5mg/mLから約20mg/mL又は約10mg/mLから約15mg/mLの範囲となり得る。他の一一部の実施形態において、ベンダムスチン含有組成物における抗酸化剤の濃度は、約5mg/mLである。

40

【0026】

包含される適切な抗酸化剤は、ヒト及び獣医用製剤における使用に医薬として許容できる抗酸化剤を含むが、あらゆる規制当局により現在安全とみなされているものに限定され

50

ない。例えば、抗酸化剤は、リポ酸、チオグリセロール(モノチオグリセロールとしても知られている)及びそれらの類似体、没食子酸プロピル、メチオニン、システイン、メタ重亜硫酸塩、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、フェノール含有芳香族及び脂肪族化合物、ジヒドロリポ酸並びに先述のものの混合物から選択され得る。好ましくは、抗酸化剤は、チオグリセロール、リポ酸又はそれらの混合物である。本発明の一部の特に好ましい実施形態は、チオグリセロールを含む。

【0027】

本発明の一部の態様において、有機化合物、無機化合物、及びそれらの混合物は、適切な酸性度/アルカリ度調整剤である。有機化合物は、カルボン酸化合物、窒素化合物、カーボネート(carbonates)、ビカーボネート(bicarbonates)、及びそれらの塩を含む。好ましくは、有機化合物は、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、リン脂質塩、アスコルビン酸塩、アスコルビン酸、クエン酸ナトリウム、スルホン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アミン、第四級アンモニウム塩及び酢酸ナトリウムから選択される。好ましくは、有機化合物は、有機酸の無機塩から選択される。より好ましくは、有機化合物は酢酸ナトリウムである。無機化合物は、水酸化物塩及びリン酸塩、ギ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、並びにリン酸を含む、当業者に知られている化合物を含むが、それらに限定されない。最も好ましくは、無機化合物は、水酸化ナトリウムである。

【0028】

本発明の一部の実施形態において、酸性度/アルカリ度調整剤として機能する有機化合物又は無機化合物の量は、ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.0から約11にするのに十分な量で提供される。本発明の一部の態様において、ベンダムスチン含有組成物1mLにつき、1Nの酸性度/アルカリ度調整剤溶液約0.5μLから約50μLを用意する。好ましくは、ベンダムスチン含有組成物1mLにつき、1Nの酸性度/アルカリ度調整剤溶液約1μLから約10μLを用意する。本発明の一部の態様において、酸性度/アルカリ度調整剤は、他の材料を製剤に添加する前にポリエチレングリコールに加えられる。他の態様において、酸性度/アルカリ度調整剤は、必要に応じて酸性度又はアルカリ度を調整するために、医薬として許容できる流体に、他の材料が添加された後で加えられる。本発明の一部の態様において、最終的な製剤における有機化合物の濃度は、約0.005M(モル濃度)から約0.1M(モル濃度)であり、及びより好ましくは、約0.01Mである。本発明の一部の態様において、最終的な製剤における無機化合物の濃度は、約0.0005M(モル濃度)から約0.04M(モル濃度)である。その範囲内のあらゆる有用な濃度、すなわち0.001、0.0015、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04が意図されることが理解されるであろう。好ましくは、最終的な製剤における無機化合物の濃度は、約0.01モル濃度である。

【0029】

先述の観点において、本発明に従った、一部の、好ましい非水性の液体である、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物は：

I.a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール；

ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.0から約11にするのに十分な量の有機化合物若しくは無機化合物、又はそれらの混合物；並びに

iii)安定化量のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

II.a)約25mg/mLのベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)PEG約90%及びPG約10%；

ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.0から約11にするのに十分な量の有機化合物若しくは無機化合物、又はそれらの混合物；並びに

10

20

30

40

50

iii) 約2.5mg/mLのチオグリセロール;
を含む、医薬として許容できる流体と、を含む。

【0030】

これらの組成物のそれぞれは、既に記載されているものと同等の安定性プロファイルを有し、すなわち、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、波長223nmにてHPLCにより測定されたPARに基づいて、合計で約5%未満のエステルを有する。

【0031】

一部のより好ましい製剤は：

I.a) ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール；

iii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii) 安定化量のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

II.a) 約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール90%及びプロピレングリコール10%；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii) 約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

III.a) 約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール85%及びプロピレングリコール15%；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii) 約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

IV.a) ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii) 安定化量のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

V.a) 約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール90%及びプロピレングリコール10%；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii) 約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

VI.a) 約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i) ポリエチレングリコール85%及びプロピレングリコール15%；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii) 約5mg/mLの濃度のチオグリセロール

を含む、医薬として許容できる流体と、を含む。

【0032】

これらの組成物のそれぞれは、既に記載されているものと同等の安定性プロファイルを有し、すなわち、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、波長223nm

10

20

30

40

50

にて高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により測定される正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のエステルを有する。

【0033】

本発明の他の態様において、本発明に係る、好ましい、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物は：

I.a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール及びプロピレンギリコール；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii)安定化量のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

II.a)約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール90%及びプロピレンギリコール10%；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

III.a)約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール85%及びプロピレンギリコール15%；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の水酸化ナトリウム；並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

IV.a)ベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール及びプロピレンギリコール；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii)安定化量のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

V.a)約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール90%及びプロピレンギリコール10%；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール；

を含む、医薬として許容できる流体と、を含み；或いは

VI.a)約25mg/mLの濃度のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

b)i)ポリエチレンギリコール85%及びプロピレンギリコール15%；

ii)ポリエチレンギリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、長期保存において安定なベンダムスチン含有組成物についてpHを約3.3から約4.2にするのに十分な量の酢酸ナトリウム；並びに

iii)約5mg/mLの濃度のチオグリセロール

を含む、医薬として許容できる流体と、を含む。

【0034】

これらの組成物のそれぞれは、既に記載されているものと同等の安定性プロファイルを有し、すなわち、約5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月保存した後に、波長223nm

10

20

30

40

50

にて高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)により測定される正規化ピーク面積応答(「PAR」)に基づいて、合計で約5%未満のエステルを有する。

【0035】

本発明の別の実施形態は、哺乳類における癌を処置する方法を提供する。この方法は、処置を必要とする哺乳類に、本明細書に記載されているベンダムスチン含有組成物の1つの有効量を投与するステップを含む。本発明の組成物の活性成分部分は、FDAで承認された薬剤であるため、当業者は、本発明のこの態様に用いられるベンダムスチンの用量は、TREANDAの商標名で市場に出るベンダムスチンに合わせて設計した、あらゆる処置レジメンに用いられるものと同様になるであろうことを認識するであろう。投薬情報(dosing information)を含有する患者用添付文書は、参照により本明細書に組み込まれる。処置する方法は、あらゆる目的又はベンダムスチンが有用であると示されている身体の状態のために、本発明の製剤を投与するステップも含む。

10

【0036】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載されているベンダムスチン含有組成物を調製する方法を含む。この方法は、好ましくはHCl塩としての、凍結乾燥させたベンダムスチンを、医薬として許容できる流体：

A) i) 本明細書に記載されている望ましい比の範囲内、例えば90:10のPEG及びPGの混合物；
ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物；並びに

20

iii) 安定化量の抗酸化剤

に合わせるステップを含む。

【0037】

このステップは、無菌条件及び製造に関して医薬として許容できる条件下で実行される。

30

【0038】

本発明のさらなる態様において、長期保存中に、ベンダムスチン含有組成物中のポリエチレングリコールエステル及びプロピレングリコールエステルの形成を制御又は防ぐ方法が提供される。この方法は、ある量のベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩と、

i) 本明細書に記載されている比のPEG及びPGの混合物；

ii) ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物；並びに

iii) 安定化量の抗酸化剤

を含有する、十分な量の医薬として許容できる流体と、を合わせるステップを含む。

【0039】

それに係る任意のさらなるステップは、1つ以上の医薬として許容できる用量の製剤を適切な密閉可能な容器に移し、約5℃から約25℃の温度で密閉容器を保存するステップを含む。これらのステップを実行することにより、そうしなければ長期保存中にベンダムスチン含有組成物に生じる不純物の形成を制御又は実質的に防ぐことができるので、当業者は、約5℃から約25℃の温度で少なくとも約15ヶ月保存後に波長223nmのHPLCにより測定されたPARに基づいて、合計で約5%未満のエステルを有するベンダムスチン含有製剤を得ることができる。

40

【0040】

本発明の組成物は、医薬品、例えばベンダムスチンの無菌保存に適する、あらゆる適切な無菌バイアル又は容器に包装され得る。好ましくは、製剤を含有するバイアルに、保存する前に密閉しながら窒素を注入する。適切な容器は、ガラスバイアル、ポリプロピレン若しくはポリエチレンバイアル又は他の特殊な目的の容器であってよく、1回量以上のベンダムスチンを保持するのに十分な大きさの容器であってよい。

50

【0041】

本発明のさらなる態様は、凍結乾燥させたベンダムスチン又は医薬として許容できるその塩を第1の容器又はバイアルに含有し、

i)PEG及びPGの混合物；

ii)ポリエチレングリコールに関するUSPモノグラフを使用して測定した場合に、ポリエチレングリコールについてpHを約6.5から約11にするのに十分な量の有機化合物又は無機化合物；並びに

iii)安定化量の抗酸化剤

を含む、例えば本明細書に記載されているものである、十分な量の医薬として許容できる流体を第2の容器に含有するキットを含む。

10

【0042】

この実施形態の目的に関して、十分な量の流体とは、液体組成物を使用できる状態、すなわちそれを必要とする患者に直接投与する状態にできる程度まで、又は送達の時点で体積の大きい注入液に希釈できる程度まで、ベンダムスチンを溶解又は分散させることができる量である。

【0043】

当業者にわかるように、キットは、薬剤を保存及び/又は投与するために、医薬として必須な他の材料を含有し、保存及び使用の指示、望ましい場合は追加の希釈剤などを含むであろう。

【実施例】

20

【0044】

以下の例は、本発明をさらに理解させる役割を果たすが、本発明の有効な範囲を制限することを一切意図しない。

【0045】

[比較例1]

PG10mlと合計100mlとなる量のPEG400とを合わせることにより、PEG:PG(90:10)の混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)の混合物80mlに加え、十分に混合した。PEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物を、N₂でスパージした。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物40mlに加え、十分に混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積をPEG:PG(90:10)の混合物で補って50mlとし、次いで、N₂でスパージした。次いで、ベンダムスチン含有製剤を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4mlを含有させた。バイアルをN₂でスパージし、栓をして、アルミニウムシールで密封した。試料を40、25及び5で維持し、15日後、1ヶ月後、3ヶ月後又は5ヶ月後に、図1(表1)で示されているような薬剤含有量及び不純物プロファイルに関して分析した。得られた結果を図1(表1)に提示する。40で14日目に、USP公定モノグラフに従って、ベンダムスチン含有製剤のpHを測定した。最終的なベンダムスチン含有製剤5gを、無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。pHを測定すると3.38であった。

30

【0046】

図1(表1)で示されているように、NaOHを含まない試料は、長期保存の安定性を示さなかった。この試料は、40で初期のたった15日の経過に対して、合計で16%以上のエステルを呈した。そのような多量のエステルの形成を伴うベンダムスチン含有組成物は、長期保存に適していないことがわかった。エステルが過剰に形成される原因は、PEGであることがわかった。

40

【0047】

[実施例2]

0.001モル濃度にする1NのNaOH200μlと200mlとなる量のPEGとを合わせ、十分に混合することにより、NaOHで処理したPEG400の混合物を調製した。USP公定モノグラフに従って、PEG400及びNaOHの混合物のpHを測定した。PEG400及びNaOHの混合物5gを無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いで、pHを測定すると7.30であり、好ましい範囲

50

内であった。PG20mlと、合計200mlとなる量のPEG400及びNaOHの混合物とを合わせることによりPEG:PG(90:10)の混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)の混合物60mlに加え、十分に混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物40mlに加え、十分に混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積を、PEG:PG(90:10)溶液で補って75mlとした。次いで、ベンダムスチン含有製剤を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4ml含有させた。USP公定モノグラフに従って、ベンダムスチン含有製剤のpHを測定した。最終的なベンダムスチン含有製剤5gを無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いでpHを測定し、図2(表2)に記録した。バイアルをN₂でスパージングし、栓をし、アルミニウムシールで密封した。25及び5で試料を維持し、15日後、1ヶ月後、3ヶ月後、又は6ヶ月後に図2(表2)で示されているように、薬剤含有量、pH及び不純物プロファイルに関して分析した。得られた結果を図2(表2)に提示する。

10

【0048】

図2(表2)に示されているように、「予め」スパージングするステップを行わなかった場合でさえも、ベンダムスチンを安定化量のチオグリセロール及び0.001モル濃度のNaOHの存在下でポリエチレングリコール及びプロピレングリコールに溶解した場合、25で少なくとも6ヶ月の期間経過後、分解物の合計は実質的に増加しなかった。ベンダムスチン含有組成物は、25・6ヶ月後の分析で、合計で約1.23%のエステルを有していた。さらに、組成物のpHは、長期保存の期間を通じて約3.4に維持されていた。図2(表2)で提示されたデータは、結果として、PEG及びPG、抗酸化剤、並びにNaOHを含み、5から約25の温度で少なくとも約15ヶ月の貯蔵寿命を有し、不純物の濃度は本明細書で必要とされる濃度の範囲内であるベンダムスチン含有組成物が得られたということを示している。

20

【0049】

[実施例3]

PG10mlと合計で100mlとなる量のPEG400とを合わせることにより、PEG:PG(90:10)の混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)の混合物80mlに加え、十分に混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物40mlに加え、十分に混合した。NaOHが加えられない試料(試料1)に加えて、2つの試料を作り、図3(表3)で示されているように、1NのNaOH溶液を、0.01又は0.03モル濃度(それぞれ試料2及び3)までPEG:PG(90:10)の混合物に加えて、混合した。0.01及び0.03モル濃度の試料が、比較例1及びNaOHの濃度が0.001モル濃度である実施例2の試料とは異なる。ベンダムスチン含有溶液の体積を、PEG:PG(90:10)の混合物で補って50mlとした。次いで、ベンダムスチン含有製剤を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4ml含有させた。ベンダムスチン含有製剤の初期のpHを、USP公定モノグラフに従って測った。最終的なベンダムスチン含有製剤5gを、無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いで、pHを測定し、図3(表3)に記録した。バイアルをN₂でスパージ入し、栓をして、アルミニウムシールで密封した。試料を40及び25で維持し、15日後、1ヶ月後、2ヶ月後、又は3ヶ月後に、図3(表3)で示されているような薬剤含有量及び不純物プロファイルに関して分析した。得られた結果を図3(表3)に示す。

30

【0050】

図3(表3)に示されているように、ベンダムスチンは、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールに溶解した場合は、チオグリセロール及び0.01モル濃度又は0.03モル濃度のNaOHの存在下において、約3.5から約4のpHを有し、好ましいpHの範囲内である。本発明によるベンダムスチン含有試料では、25で少なくとも3ヶ月後に、分解物の総量は実質的に増加しなかった。0.01モル濃度及び0.03モル濃度のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、それぞれ、40で15日後の分析では、合計で約0.33%及び1.26%のエステルを有していた。このデータにより、本発明によるベンダムスチン含有組成物が少なくとも約2年の保存可能期間を有し、それ以上長くないとしても、周囲又は冷蔵保存条件下で保存する場合、不純物の度合いは、本明細書で必要とされる水準以内であるという見解が裏付けられる。

40

50

【0051】

図3(表3)にも示されているように、NaOHを含まない対照試料は、長期保存安定性を示さなかった。対照試料のpHは3.12であった。この試料は、40°で初期のたった15日の経過で、合計で26%を超えるエステルを呈し、25°で初期の3ヶ月の経過においては合計で19%近いエステルを呈した。そのような多量の分解を有するベンダムスチン含有組成物は、長期保存で安定ではないであろう。

【0052】

[実施例4]

1NのNaOH 0.1ml、0.2ml又は0.3ml(それぞれ試料5、6及び7)と合計で200mlとなる量のPEGとを合わせ、十分に混合することにより、PEG400とNaOHの混合物を調製した。USP公定モノグラフに従って、PEG400及びNaOHの混合物のpHを測定した。PEG400及びNaOHの混合物5gを無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いでpHを測定した。試料5のためのPEG400及びNaOHの混合物のpHは6.32であった。試料6のためのPEG400及びNaOHの混合物のpHは7.30であった。試料7のためのPEG400及びNaOHの混合物のpHは7.89であった。試料5、6及び7のそれぞれのためのPEG400及びNaOHの混合物のpHは、好ましい範囲内であった。図4A及び4B(表4A及び4B)に示されるように、PG20mlと合計200mlとなる量のPEG400とを、NaOHを伴わずに(試料4)、又は0.0005、0.001若しくは0.0015モル濃度(それぞれ試料5、6及び7)でNaOHとともに、合わせることにより、PEG:PG(90:10)の混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)の混合物80mlに加え、十分に混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物80mlに加え、十分に混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積をPEG:PG(90:10)の混合物で補って100mlとし、混合した。次いで、ベンダムスチン含有製剤を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4ml含有させた。バイアルをN₂でスパージし、栓をし、アルミニウムシールで密封した。試料を40°、25°及び5°で維持し、15日後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後又は6ヶ月後に、図4A及び4B(表4A及び4B)で示されているように、薬剤含有量、不純物プロファイル及びpHに関して分析した。USP公定モノグラフ通りに、pHを評価した。最終的なベンダムスチン含有製剤5gを無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いで、pHを測定した。得られた結果を、図4A及び4B(表4A及び4B)に提示する。

【0053】

図4A及び4B(表4A及び4B)に示すように、ベンダムスチンをポリエチレングリコール及びプロピレングリコールに溶解した場合、チオグリセロール及び0.0005モル濃度、0.001モル濃度又は0.0015モル濃度のNaOHの存在下における、本発明に係るベンダムスチン含有試料は、約3.3から約3.6のpHを有する。これは、好ましいpHの範囲内である。本発明に係るベンダムスチン含有試料は、5°で少なくとも6ヶ月の期間後に、分解物の総量が増加しない、又は実質的に増加しない。0.005モル濃度のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、25°での6ヶ月後の分析で、合計で約2.35%のエステルを有していた。0.001モル濃度のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、25°での6ヶ月後の分析で、合計で約1.41%のエステルを有していた。0.0015モル濃度のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、25°での6ヶ月後の分析で、合計で約1.21%のエステルを有していた。このデータは、少なくとも約2年の保存可能期間を見込み、それ以上長くないとしても、周囲又は冷蔵保存条件下で保存する場合、不純物の度合いは本明細書で必要とされる水準の範囲内である。

【0054】

図4A及び4B(表4A及び4B)にも示されているように、NaOHを含まない対照試料は、長期保存安定性を示さなかった。対照試料のpHは、3.17から3.25の範囲であった。この試料は、25°で初期の6ヶ月後において、合計で28%を超えるエステルを呈した。そのような多量の分解を有するベンダムスチン含有組成物は、長期保存で安定ではないであろう。

【0055】

[実施例5]

PG10mlと合計で100mlとなる量のPEG400とを合わせることにより、PEG:PG(90:10)の混合

10

20

30

40

50

物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)の混合物50mlに加え、十分に混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)及びチオグリセロールの混合物50mlに加え、十分に混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積をPEG:PG(90:10)溶液で補って60mlとした。ベンダムスチン含有製剤を5ccのバイアルに移し、各バイアルに5ml含有させた。上述の実施例とは異なり、図5A及び5B(表5A及び5B)で示されるように、NaOHを有しない対照(試料8)を除き、各バイアルに1NのNaOH溶液を加え、最終的なNaOH濃度を0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09又は0.1モル濃度(それぞれ試料9、10、11、12、13、14、15、16、17及び18)とした。バイアルをN₂でスパージし、栓をし、アルミニウムシールで密封した。試料を40℃で維持し、14日後に、図5A及び5B(表5A及び5B)に示したように、薬剤含有量及び不純物プロファイルに関して分析した。得られた結果を図5A及び5B(表5A及び5B)に示す。

10

【0056】

図5A及び5B(表5A及び5B)に示されるように、ベンダムスチンをポリエチレングリコール及びプロピレングリコールに溶解した場合、チオグリセロール及び0.01モル濃度、0.02モル濃度、0.03モル濃度、又は0.04モル濃度のNaOHの存在下において、本発明に係るベンダムスチン含有試料は、40℃での約14日の期間後に、NaOHを有さない、及び0.05モル濃度以上のNaOHを有するベンダムスチン含有試料と比較して、実質的に少ない量の合計分解物を有する。0.01から0.04モル濃度のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、40℃で14日後の分析で、合計で0.23%から2.91%のエステルを有していた。このデータは、少なくとも約2年の保存可能期間を見込み、それ以上長くないとしても、周囲又は冷蔵保存条件下で保存する場合、不純物の度合いは本明細書で必要とされる水準の範囲内である。

20

【0057】

図5A及び5B(表5A及び5B)でも示されるように、NaOHを含まない対照試料は、長期保存での安定性を示さなかった。この試料は、40℃で14日後に、合計で4%を超えるエステルを呈した。そのような高い度合いの分解を有するこれらのベンダムスチン含有組成物は、長期保存で安定ではないであろう。

20

【0058】

0.05モル濃度以上のNaOH濃度を有するベンダムスチン含有組成物は、40℃で14日後の分析で、合計で6%を超えるエステルを有していた。そのような高い度合いの分解を有するこれらのベンダムスチン含有組成物は、長期保存で安定ではないであろう。

30

【0059】

[実施例6]

酢酸ナトリウム(図6(表6)の酢酸ナトリウム三水和物(試料19)、及び図7(表7)の無水酢酸ナトリウム(試料20))を0.01モル濃度でPEG400 81mLに加え、混合することにより、PEG及び酢酸ナトリウムの混合物を調製した。USP公定モノグラフ通りに、pHを評価した。PEG及び酢酸ナトリウムの混合物5gを無炭酸水100mlに加え、飽和KCl溶液0.3mlを加えた。次いでpHを測定した。試料19のPEG及び酢酸ナトリウムの混合物は、pH3.74を有し、試料20のPEG及び酢酸ナトリウムの混合物は、pH3.67を有していた。試料19及び20両方のPEG及び酢酸ナトリウムの混合物は、好ましい範囲内であった。PG10mlとPEG400の酢酸ナトリウム混合物とを合わせ、混合することにより、PEG:PG(90:10)及び酢酸ナトリウムの混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mlの濃度で、PEG:PG(90:10)酢酸ナトリウム溶液に加え、混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mlの濃度でPEG:PG(90:10)酢酸ナトリウム及びチオグリセロールの混合物に加え、混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積を、PEG400で補って100mlとした。次いで、ベンダムスチン含有製剤を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4ml含有させた。バイアルをN₂でスパージし、栓をし、アルミニウムシールで密封した。試料を40℃、25℃及び5℃で維持し、15日後、1ヶ月後、3ヶ月後に、図6及び7(表6及び7)で示すように、薬剤含有量及び不純物プロファイルに関して分析した。得られた結果を図6及び7(表6及び7)に示す。

40

【0060】

図6及び7(表6及び7)で示されているように、ベンダムスチンを、ポリエチレングリコ-

50

ル及びプロピレングリコールに溶解した場合、チオグリセロール及び0.01M濃度の酢酸ナトリウムの存在下において、本発明に係るベンダムスチン含有試料は、40[°]での約15日の期間後に、分解物の総量が実質的に少ない。0.01Mの酢酸ナトリウム濃度を有するベンダムスチン含有組成物も、25[°]で3ヶ月後の分析で、分解物を実質的に有していなかった。このデータは、少なくとも約2年の保存可能期間を見込み、それ以上長くないとしても、周囲又は冷蔵保存条件下で保存した場合、不純物の度合いは本明細書で必要とされる水準の範囲内である。

【0061】

[実施例7]

酢酸ナトリウム三水和物を0.01モル濃度でPEG400 81mLに加え、混合することにより、PEG酢酸ナトリウム混合物を調製した。USP公定モノグラフ通りにpHを評価した。PEG及び酢酸ナトリウムの混合物5gを無炭酸水100mLに加え、飽和KCl溶液0.3mLを加えた。次いで、pHを測定した。PEG及び酢酸ナトリウムの混合物は、pH3.74を有しており、好ましい範囲内であった。PG10mLとPEG400酢酸ナトリウム混合物を組み合わせ、混合することにより、PEG:PG(90:10)酢酸ナトリウム混合物を調製した。チオグリセロールを5mg/mLの濃度でPEG:PG(90:10)酢酸ナトリウム混合物に加え、混合した。次いで、ベンダムスチンHClを25mg/mLの濃度でPEG:PG(90:10)酢酸ナトリウム及びチオグリセロールの混合物に加え、混合した。ベンダムスチン含有製剤の体積をPEG400で補って100mLとした。次いで、ベンダムスチン含有製剤(試料21)を濾過し、5ccのバイアルに移し、各バイアルに4mL含有させた。バイアルをN₂でスパージし、栓をし、アルミニウムシールで密封した。試料を40[°]、25[°]及び5[°]で維持し、15日後、1ヶ月後又は3ヶ月後に、図8(表8)で示されているように、薬剤含有量、不純物プロファイル及びpHに関して分析した。USP公定モノグラフ通りにpHを評価した。最終的なベンダムスチン含有製剤5gを無炭酸水100mLに加え、飽和KCl溶液0.3mLを加えた。次いでpHを測定した。得られた結果を図8(表8)に示す。

【0062】

図8(表8)に示されているように、ベンダムスチンをポリエチレングリコール及びプロピレングリコールに溶解した場合、チオグリセロール及び0.01M濃度の酢酸ナトリウムの存在下において、本発明に係るベンダムスチン含有試料は、約3.5から約3.64のpHを有する。これは、好ましいpH範囲内である。本発明に係るベンダムスチン含有試料は、25[°]での約6ヶ月の期間後に、分解物の総量が実質的に少ない。0.01Mの酢酸ナトリウム濃度を有するベンダムスチン含有組成物も、5[°]で6ヶ月後の分析で、実質的に分解物を有さなかった。

【0063】

合計のエステルの面積%は、25[°]での6ヶ月にわたる保存で約1.31%増加した。そのような増加より、少なくとも約2年の保存可能期間が見込まれ、それ以上長くないとしても、周囲又は冷蔵保存条件下で保存される場合、不純物の度合いは本明細書で必要とされる水準の範囲内である。

10

20

30

表1

実験	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	PEGエヌスチル				分解物の面積%			
					PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	
1. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 (USPによりpH3.12)	40°C	初期	23.0	1.11	1.14	1.17	1.19	1.21	1.22	1.24	1.25	1.26
		15日	73.6	7.22	7.47	7.92	8.31	8.92	9.02	9.12	9.22	9.27
		15日	9.8	0.55	0.15	0.06	0.20	0.19	0.16	0.13	0.06	0.05
		1ヶ月	24.1	96.4	0.80	0.56	0.20	0.51	0.28	0.44	0.40	0.21
		2ヶ月	22.6	1.31	0.63	0.90	0.95	0.81	0.60	0.43	0.30	0.11
		3ヶ月	20.1	80.4	4.81	2.85	1.36	2.06	2.27	1.59	1.58	0.35
		3ヶ月	22.2	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	23.1	99.6	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	23.0	99.1	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	22.7	97.8	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	22.7	97.8	0.11	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
2. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 1.0mg WF1 10.1L PEG400-PG(90:10 v/v)で希釈1ml (USPによりpH 4.05)	40°C	初期	23.2	1.00	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	20.1	99.1	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	23.1	99.6	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	23.0	99.1	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	22.7	97.8	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
3. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 1.0mg WF1 10.1L PEG400-PG(90:10 v/v)で希釈1ml (USPによりpH 3.54)	40°C	初期	24.0	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	23.9	99.6	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	23.6	98.3	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	23.5	97.9	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	23.4	97.5	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL

表3

実験	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	PEGエヌスチル				分解物の面積%			
					PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	
4. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 0.005モル 度) 合計1mL	40°C	初期	24.8	1.00	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	23.8	96.0	0.08	0.41	0.46	0.24	0.44	0.50	0.33	0.21
		15日	23.7	95.6	0.27	0.56	0.29	0.44	0.50	0.52	0.39	0.23
		1ヶ月	22.8	91.9	0.99	0.95	0.46	0.80	0.80	0.78	0.60	0.37
		1ヶ月	24.7	99.6	0.26	0.09	0.09	0.01	0.08	0.01	0.01	0.01
		2ヶ月	23.3	99.0	0.11	0.12	0.06	0.08	0.07	0.07	0.02	0.02
		3ヶ月	23.2	95.5	0.37	0.69	0.43	0.67	0.67	0.62	0.37	0.23
		4ヶ月	24.7	99.6	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		5°C	24.6	99.2	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		6ヶ月	24.5	98.8	0.11	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
5. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 0.005モル 度) 合計1mL	40°C	初期	25.5	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	25.6	109.4	0.12	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	25.5	99.2	0.23	0.10	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	25.5	100	0.06	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	25.3	99.6	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	25.3	99.2	0.17	0.07	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		4ヶ月	25.2	98.8	0.27	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		5°C	24.5	96.1	0.62	0.26	0.10	0.25	0.29	0.32	0.15	0.08
		6ヶ月	24.5	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL

表4A

実験	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	PEGエヌスチル				分解物の面積%			
					PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	
4. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 1.0mg WF1 10.1L PEG400-PG(90:10 v/v)で希釈1ml (USPによりpH 3.54)	40°C	初期	24.8	1.00	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	23.8	96.0	0.08	0.41	0.46	0.24	0.44	0.50	0.33	0.21
		15日	23.7	95.6	0.27	0.56	0.29	0.44	0.50	0.52	0.39	0.23
		1ヶ月	22.8	91.9	0.99	0.95	0.46	0.80	0.80	0.78	0.60	0.37
		1ヶ月	24.7	99.6	0.26	0.09	0.09	0.01	0.08	0.01	0.01	0.01
		2ヶ月	23.3	99.0	0.29	0.12	0.06	0.08	0.07	0.07	0.02	0.02
		3ヶ月	23.2	95.5	0.37	0.69	0.43	0.67	0.66	0.62	0.37	0.23
		4ヶ月	24.7	99.6	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		5°C	24.6	99.2	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		6ヶ月	24.5	98.8	0.11	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
5. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 0.005モル 度) 合計1mL	40°C	初期	25.5	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		15日	25.6	109.4	0.12	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	25.5	99.2	0.23	0.10	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	25.5	100	0.06	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	25.3	99.6	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	25.3	99.2	0.17	0.07	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		4ヶ月	25.2	98.8	0.27	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		5°C	24.5	96.1	0.62	0.26	0.10	0.25	0.29	0.32	0.15	0.08
		6ヶ月	24.5	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL

表4A

実験	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	PEGエヌスチル				分解物の面積%			
					PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	PGエヌスチル	
1. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 1.0mg WF1 10.1L PEG400-PG(90:10 v/v)で希釈1ml (USPによりpH 3.54)	40°C	初期	24.1	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	23.7	95.6	0.06	0.41	0.46	0.24	0.44	0.50	0.33	0.21
		1ヶ月	23.7	95.2	0.17	0.07	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	23.2	94.8	0.27	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		3ヶ月	23.0	94.0	0.37	0.12	0.06	0.08	0.07	0.07	0.03	0.02
		4ヶ月	22.6	93.7	1.09	1.80	3.15	3.54	3.27	2.59	1.84	1.17
		5°C	24.7	99.6	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		6ヶ月	24.6	99.2	0.08	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
2. ベンゾンジセロール PEG400-PG(90:10 NaOH 1.0mg WF1 10.1L PEG400-PG(90:10 v/v)で希釈1ml (USPによりpH 3.54)	40°C	初期	24.1	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		1ヶ月	23.7	95.6	0.06	0.41	0.46	0.24	0.44	0.50	0.33	0.21
		1ヶ月	23.7	95.2	0.17	0.07	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		2ヶ月	23.2	94.8	0.27	0.09	BDL	BDL	BDL	BDL</td		

表 4B

【図5B】

試験番号	試験剤	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%			PKG-エヌクレル			分解物の割合%		
					PKG-エヌクレル	PKG-エヌクレル	PKG-エヌクレル	PKG-エヌクレル	PKG-エヌクレル	PKG-エヌクレル	エヌクレル の割合%	pH	
13.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.05 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	20.8	100	1.75	BDL	4.62	0.11	6.48	4.31		
14.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.06 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	16.5	100	0.08	BDL	9.22	0.70	10.00	5.06		
15.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.07 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	13.2	100	2.13	BDL	11.39	1.25	17.07	5.70		
16.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.08 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	10.5	100	1.84	BDL	13.98	2.04	17.86	6.01		
17.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.09 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	8.21	100	1.40	BDL	15.85	3.10	20.35	6.26		
18.	ベンダムスチン 25mg/mL チオグリセロール 5mg/mL NaOH 0.1 % 濃度 PEG400/PG(90/10) 合計 1mL	40°C	14 日	5.65	100	1.13	BDL	17.26	4.24	22.63	6.56		

表 5A

試験	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期% PEGエクステル		PEGエクステル の溶解の面積%	pH
				PGエクステル	BDL		
8. ベンダムスチロール5mg/mL PEG400PG90/10で合計1mL	40°C	14日	21.6	100	3.03	1.65	BDL 0.05 4.73 3.43
9. ベンダムスチロール5mg/mL NaOH 0.1モル濃度 PEG400PG90/10で合計1mL	40°C	14日	22.9	100	0.06	BDL 0.17 BDI. 0.23 3.46	
10. ベンダムスチロール5mg/mL NaOH 0.2モル濃度 PEG400PG90/10で合計1mL	40°C	14日	21.2	100	0.38	BDL 0.79 BDL 1.17 3.71	
11. ベンダムスチロール5mg/mL NaOH 0.3モル濃度 PEG400PG90/10で合計1mL	40°C	14日	19.6	100	0.91	BDL 1.82 BDL 2.73 4.01	
12. ベンダムスチロール5mg/mL NaOH 0.4モル濃度 PEG400PG90/10で合計1mL	40°C	14日	21.6	100	0.97	BDL 1.94 BDL 2.91 4.15	

【 四 6 】

【図7】

製剤	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	分解物の面積%												エヌシードの 合計%
					PEGエヌチル			PEGエヌチル			PEGエヌチル			PEGエヌチル			
20. ヘンガトウイ25mg ナオリセローレ 5mg PEG400:PG100:100v/v で合計1mL	40°C	初回 1ヶ月 2ヶ月 3ヶ月	24.6 24.3 24.2 23.6	100 98.8 98.4 95.9	1.11 0.11 0.11 0.11	1.14 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	
		15日 2ヶ月 3ヶ月	24.0 24.5 24.4	98.0 99.6 99.2	0.11 0.15 0.14	1.11 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	
		15日 1ヶ月 3ヶ月	24.2 24.2 24.4	98.4 98.4 98.4	0.11 0.15 0.14	1.11 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	
		3ヶ月 3ヶ月 3ヶ月	24.4 24.2 24.4	98.0 98.2 99.2	0.11 0.15 0.14	1.11 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	
		3ヶ月 3ヶ月 3ヶ月	24.4 24.2 24.4	99.2 98.4 99.2	0.05 0.05 0.05	1.11 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	

表7

【図8】

製剤	温度	時間	含有量 (mg/mL)	初期%	分解物の面積%												pH値 (USP通 り)
					PEGエヌチル			PEGエヌチル			PEGエヌチル			PEGエヌチル			
21. ヘンガトウイ25mg ナオリセローレ 5mg PEG400:PG100:100v/v で合計1mL	40°C	初回 1ヶ月 2ヶ月 3ヶ月 6ヶ月 6ヶ月	26.2 26.1 26.0 25.4 25.3 24.1	100 99.6 99.2 96.9 96.6 92.0	1.16 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.17 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.19 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.21 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.24 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL BDL BDL	
		15日 2ヶ月 3ヶ月 6ヶ月 6ヶ月	26.1 25.4 25.3 24.1	96.0 96.0 96.0 91.0	0.11 0.14 0.24 0.55	1.11 BDL BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	
		1ヶ月 3ヶ月 6ヶ月 6ヶ月	26.2 25.8 25.3 26.0	99.6 98.5 96.6 99.2	0.05 0.05 0.14 0.14	1.11 BDL BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL BDL	
		3ヶ月 6ヶ月 6ヶ月	26.0 25.3 26.0	98.0 96.6 99.2	0.05 0.14 0.14	1.11 BDL BDL BDL	1.20 BDL BDL BDL	1.23 BDL BDL BDL	1.25 BDL BDL BDL	1.26 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.28 BDL BDL BDL	1.29 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	1.27 BDL BDL BDL	
		6ヶ月 6ヶ月	26.0	99.2	0.05	1.11 BDL	1.20 BDL	1.23 BDL	1.25 BDL	1.26 BDL	1.27 BDL	1.28 BDL	1.29 BDL	1.27 BDL	1.27 BDL	1.27 BDL	

表8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 13/26187
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4184; A61P 35/00 (2013.01) USPC - 514/394 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC 514/394		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC A61K 31/4184; A61P 35/00 (See keywords below).		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase; Google Patents; Google Scholar; bendamustine; Treanda; polyethylene glycol; PEG; polyethylene oxide; PEO; polyoxoethylene; POE; propylene glycol; 1,2-propanediol; USP monograph; stor*; stab*; year*; month*; organic; inorganic; sodium hydroxide; NaOH; sodium acetate; diethanolamine; antioxidant; etc.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0184036 A1 (PALEPU et al.) 28 July 2011 (28.07.2011); Abstract; para [0006], [0010], [0012]-[0023], [0038]-[0039], [0044], [0078], [0080], [0083]-[0084].	1-33
Y	WO 2012/015810 A2 (PALEPU et al.) 2 February 2012 (02.02.2012); Abstract; pg. 5, ln 25; pg. 13, ln 1-5; pg. 17, Table 4.	1-5, 7-20, 24-30, 33
Y	US 2010/0092474 A1 (GALLAGHER et al.) 15 April 2010 (15.04.2010); Abstract; para[0419]-[0422], [0434], [0666], [0688], [0983], [1151]-[1153], [1157], [1304], [1493].	1, 5-6, 21-23, 31-32
A	US 2006/0159713 A1 (BRITTAIN et al.) 20 July 2006 (20.07.2006); entire document.	1-33
A	US 2010/0145266 A1 (ORLOWSKI) 10 June 2010 (10.06.2010); entire document.	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 April 2013 (09.04.2013)	Date of mailing of the international search report 06 MAY 2013	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74) 代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72) 発明者 パレプ, ナゲッシュ アール.

アメリカ合衆国 18966-1166 ペンシルバニア州, サウサンプトン, オーディス ドラ
イブ 30

(72) 発明者 バクストン, フィリップ クリストファー

イギリス国 シーエム6 2ピービー エセックス, グレート ダンモウ, ブラッドリー クロー
ズ 11

(72) 発明者 サンダラム, シュリカンス

アメリカ合衆国 08873 ニュージャージー州, サマセット, エマーソン ロード 138

F ターム(参考) 4C076 AA11 DD28 DD30 DD38 DD55S DD63S EE23 FF63

4C086 BC39